

THESIS

MUNICH

1963

PLASMAVOLUMENBESTIMMUNGEN
WÄHREND UND NACH MUSKELARBEIT
BEI HERZINSUFFIZIENTEN

Gisela Sohst

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
350 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154022_0120

PLASMAVOLUMENBESTIMMUNGEN
WÄHREND UND NACH MUSKELARBEIT
BEI HERZINSUFFIZIENTEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gisela Sohst
aus Hamburg

München 1963

CASSELS und MORSE (3) stützen durch ihre Untersuchungen der Blutvolumenänderungen an gesunden Jugendlichen die Auffassung, dass das Blutvolumen während Arbeit nicht zu- sondern abnimmt. In den meisten Fällen fanden sie einen Anstieg der Serumeiweisskonzentration. Gleichzeitig bestimmten sie auch das Blutvolumen nach der Methode von GIBSON und EVANS mit dem blauen Farbstoff T-1824. Beide Methoden ergaben eine Plasmavolumen- und damit Blutvolumenabnahme während der Belastung. Neue Untersuchungen von HOLMGREN (15) bestätigen die Befunde.

Von NYLIN (22) wurde mit Isotopenmethoden gezeigt, dass das absolute Erythrocytenvolumen unter Arbeit praktisch konstant bleibt und nur bei Erschöpfung der Arbeit leicht zunimmt.

Dies ist für unsere Untersuchungen von fundamentaler Bedeutung, denn nur unter der Annahme, dass keine echten Blutdepots vorhanden sind, ist es möglich, Veränderungen des Plasmavolumens aus dem Hämatokrit und aus der Eiweisskonzentration im Serum zu bestimmen.

Umgekehrt tritt eine Eiweisskonzentrationsverminderung ein nach Aderlässen oder Blutungen. Dies geschieht durch Einstrom von Flüssigkeit in das Gefäßsystem aus dem interstitiellen Raum, wie DANOWSKI, WINKLER, ELKINTON, EBERT, STEAD, GIBSON (Zit. nach 17) und neuerdings KAUFMANN und MÜLLER (17) gezeigt haben.

Die Regulierung der in den Kapillargebieten stattfindenden Flüssigkeitsverschiebungen zwischen Interstitium und dem Blut geschieht wahrscheinlich auf Grund physikalischer Gesetzmässigkeiten nach dem Starling'schen Gesetz. Danach besteht ein Gleichgewicht zwischen Flüssigkeitseinstrom ins Interstitium und Flüssigkeitseinstrom in den Kreislauf, wenn die Druckdifferenz von hydrostatischem und onkotischem Druck im arteriellen Teil des Kapillargebietes gleich der entgegengesetzt gerichteten Druckdifferenz von hydrostatischem und onkotischem Druck im venösen Teil ist (17, 26).

Nach Vorstellungen von LANDIS soll der Kapillardruck im wesentlichen durch die Höhe des venösen Druckes bestimmt sein. Der Venendruck beeinflusst das Blutvolumen, indem ein erhöhter Venendruck einen Austritt von eiweissarmer Flüssigkeit aus der Gefäßbahn verursacht. Dies wurde auch eindrucksvoll von BROWN und Mitarbeitern (2) durch Untersuchungen an 10 gesunden Personen bewiesen. Durch wiederholte Valsalva-Versuche während einer halben Stunde wurde der Venendruck von 11 auf 21 cm Wasser erhöht. Die hieraus resultierenden Änderungen in der Konzentration des T-1824, des venösen Hämatokrit und des Plasmaproteins zeigt, dass Flüssigkeit während der ersten 10-20 Minuten aus der Blutbahn ausgetreten sein musste. Die Filtration hörte aber auf nach einem Verlust von 3-10 % des Blutvolumens wegen der durch die relativ erhöhte Eiweisskonzentration bedingten gesteigerten Wirkung des kolloidosmotischen Druckes.

An Patienten mit Herzinsuffizienz wurden unseres Wissens bisher nur wenige Untersuchungen über das Verhalten des Plasmavolumens während Belastung gemacht.

KALTREIDER und MENEELY (16) beobachteten gegenüber dem Normalen eine erhöhte Plasmavolumenverminderung während Muskelarbeit. Eindeutige Unterschiede zwischen Normalen und Herzinsuffizienten wurden von ihnen aber nicht ausgearbeitet.

Aufschlussreich sind auch die Untersuchungen von GILBERT und LEWIS (14) an normalen Versuchspersonen und Patienten mit Herzinsuffizienz. Diese Autoren beobachteten bei Herzinsuffizienten während Arbeit einen starken Anstieg des Venendruckes, auch wenn dieser in Ruhe normal gewesen war. Diese Erhöhung des Venendruckes war von einem Flüssigkeitsverlust des Blutes begleitet, wie aus den Messungen der Evansblue (T-1824) - und Eiweisskonzentration und des Hämatokrit hervorging.

Wie bei der Pathogenese cardialer Oedeme Venendruck und Blutvolumen miteinander in Beziehung stehen, ist noch nicht ganz geklärt. Es gibt zwei Theorien für das Auftreten der Insuffizienzerscheinungen: Die eine, die Theorie des Rückwärtsversagens (backward failure), der sich u. a. auch GILBERT und LEWIS anschliessen, besagt, dass durch die Unfähigkeit des insuffizienten Herzens, sein Schlagvolumen bei vermehrtem venösem Angebot während Belastung zu steigern, ein Rückstrom in die Venen und damit eine Erhöhung des Venendruckes erfolgt. Dieser wieder bedingt eine Verminderung des Plasmavolumens durch Flüssigkeitsaustritt. Der Plasmavolumenabfall soll, wenigstens teilweise, für die renale Retention von Wasser und Salzen und damit der Oedembildung verantwortlich sein.

Bei der Theorie des Vorwärtsversagens (forward failure) steht eine Minderdurchblutung der Niere im Vordergrund. Darauf soll eine Salz- Wasserretention folgen mit Zunahme des Blutvolumens und einer dadurch bedingten Erhöhung des Venendruckes.

Inzwischen haben ausführliche Versuche von DAVIS und Mitarbeitern (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11) an Hunden mit experimentell erzeugter Herzinsuffizienz es wahrscheinlich gemacht, dass eine Verminderung des Blutvolumens - verursacht durch eine Venendruckerhöhung - eine vermehrte Aldosteronsekretion hervorruft. So kommt es zu einer verstärkten Retention von Salz und Wasser durch die Niere und zur Oedembildung.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Plasmavolumenänderungen während Belastung an herzinsuffizienten Patienten untersucht. Hierbei interessierte uns nicht nur das Ausmass, sondern vor allem der zeitliche Ablauf der Flüssigkeitsverschiebungen während und nach der Belastung. Diese Fragestellung ergibt sich auch aus den Arbeiten von KÖNIG und ZÖLLNER (18, 19, 20, 29). Aus diesen Untersuchungen ging hervor, dass während Belastung der Venendruck bei Herzinsuffizienten viel stärker ansteigt als bei Normalen und dass die Abfallrate parallel mit dem Ausmass der Insuffizienz verzögert ist.

An 10 herzinsuffizienten Patienten verschiedener Schweregrade - fast alle waren in stationärer Behandlung - untersuchten wir in 14 Sitzungen die Plasmavolumenänderungen während und nach einer Muskelarbeit. Diese Flüssigkeitsverschiebungen wurden errechnet aus den Bestimmungen der Evans blue - Konzentration, des Hämatokrit und der Eiweisskonzentration im Plasma.

Bei der Farbstoffmethode zur Plasmavolumenbestimmung gingen EVANS und SCOTT, die zuerst Versuchsergebnisse mit dem blauen Farbstoff T-1824 veröffentlichten, davon aus, dass man von der Farbstoffkonzentration einer Flüssigkeit auf ihr Volumen schliessen kann.

Um die Farbstoffkonzentrationen im Plasma messen zu können, stellten wir zunächst eine Eichkurve auf. Diese ergab sich aus verschiedenen Verdünnungen der gleichen Menge Evans blue im Plasma. In einer geeichten Pipette wurde Farbstoff bis zur Marke 0,5 aufgezogen, das sind bei der betreffenden Pipette 19,05 μ , und jeweils mit verschiedenen, genau abgemessenen Plasmamengen gemischt. Proben dieser Farbstoffverdünnungen wurden im Zeiss-Opton in Küvetten mit 1 cm $\emptyset$ bei Wellenlänge 620 und 720 $m\mu$ gegen farbstoffreies Plasma abgelesen. Bei 620 $m\mu$ hat Evans blue den stärksten Ausschlag, während es bei 720 $m\mu$ keinen Ausschlag gibt. Da etwaige Küvettenfehler oder Trübungen des Plasmas eine geringe Extinktion zeigen können, wurde auch bei 720 $m\mu$ abgelesen, um solche Fehler korrigieren zu können.

Die gefundenen Extinktionswerte wurden auf der Abszisse eines Koordinatensystems aufgetragen gegen die entsprechenden Farbstoffmengen in μ auf der Ordinate. Um ein Genauigkeitsoptimum zu erreichen, wurden möglichst viele Punkte bestimmt und durch eine Mittelwertsgerade, die durch den Nullpunkt des Koordinatensystems verläuft, tangiert.

Für die Farbstoffmethode ist es wichtig, dass die Untersuchung unter Grundumsatzbedingungen geschieht. Wir liessen daher die Patienten morgens nüchtern kommen und vor dem Versuch mindestens 1/2 bis 3/4 Stunde ruhen. Während der ganzen Untersuchung, die etwa zwei Stunden dauert, befindet sich der Patient ruhig und entspannt in Rückenlage. Hierbei wurde unbedingt darauf geachtet, dass der Oberkörper möglichst flach liegt, soweit es der Zustand des Patienten zulässt. Die Arme sind für die zu erfolgende Punktion abgespreizt. Für bequeme Lagerung der Versuchsperson wurde Sorge getragen, um nicht die Untersuchung durch Ungeduld oder Unruhe zu stören.

Zunächst wurde eine Leerprobe, d.h. eine farbstofffreie Blutprobe abgenommen, und dann wurden in den rechten Arm 2 ccm einer 0,5 %igen Evans blue - Lösung injiziert. Um die genaue Menge an gespritztem Farbstoff in μ zu erhalten, wurde die Spritze vor und nach Injektion gewogen.

Darauf folgten in Abständen von je 10 Minuten Ruheblutabnahmen. In der ersten Hälfte unserer Versuchsreihe wurden die Blutproben venös in Glasspritzen

mit etwas Trockenheparin abgenommen. Zum Offenhalten der während des Versuchs in der Vene verbleibenden Flügelkanüle, wurde ganz langsam zwischen den Abnahmen physiologische Kochsalzlösung gespritzt und vor jeder Entnahme etwas Blut, das eventuell mit der Kochsalzlösung gemischt sein konnte, verworfen.

Da eine Stauung nicht immer zu vermeiden war, Stauung aber zu einer fälschlichen Erhöhung des Blutvolumens führt, und ausserdem die injizierte Kochsalzlösung eine geringe Fehlerquelle darstellen könnte, wurde bei der zweiten Hälfte der Versuchsreihe das Blut arteriell entnommen. Hierzu punktierten wir am linken Arm die A. cubitalis nach leichter örtlicher Betäubung mit 0,1 %igem Novocain. Die Arterienkanüle, die durch einen Mandrain zu verschliessen ist, blieb während der Dauer des Versuchs liegen.

Bei den venösen Abnahmen betrug die Vorperiode, also die Zeit der Beobachtung vor Belastung, nur 30 Minuten. Später erhöhten wir die Zahl der Ruheblutabnahmen von 3 auf 6, so dass die Vorperiode 60 Minuten dauerte. Damit wurde eine genaue Ermittlung der Ausscheidungsrate des Evans blue ermöglicht.

Danach wurde der Patient je nach Schweregrad seiner Insuffizienz 3-10 Minuten durch leichte Tretarbeit mit Hilfe eines Fahrradergometers im Liegen belastet. Die geleistete Arbeit betrug in der Regel 50 Watt.

Unmittelbar vor, 1 Minute nach Beginn, in der Mitte und am Ende der Belastung wurden erneut Blutproben abgenommen. Nach Beendigung der Arbeit wurde der Patient aufgefordert, die Beine wieder sofort ruhig niederzulegen. 1, 5, 10, 20, 30 und gelegentlich auch 40 Minuten nach Belastung erfolgten wieder Blutabnahmen.

Für alle Blutproben wurden jedesmal ca. 8-10 ccm Blut aus der Arterie in mit einer Spatelspitze Trockenheparin versehene Zentrifugengläser entnommen, vorsichtig zur Ungerinnbarmachung mit dem Heparin gemischt - Schaumbildung wurde vermieden - und ca. 1-2 ccm davon für die Hämatokritbestimmung in kleinere Gläschen gefüllt, welche sofort nach der Entnahme zur ständigen Durchmischung in langsame Rotation gebracht wurden.

Während der Untersuchung, besonders während und nach Belastung, wurde laufend die Pulsfrequenz beobachtet, in einigen Fällen auch das EKG zur Kontrolle mitgeschrieben. Bei den meisten Patienten wurde gleichzeitig am rechten Arm der Venendruck und der Oesophagusdruck gemessen.

Aus allen Blutproben bestimmten wir den Hämatokrit, die Farbstoffkonzentration und den Eiweissgehalt mit Doppelbestimmungen und errechneten daraus die Flüssigkeitsveränderungen.

Zur Ermittlung des Hämatokrit wurden jeweils zwei Mikro-Hämatokritröhrchen etwa zu zwei Drittel im Blut gefüllt, an einem Ende zugeschmolzen und in der Hawksley-Hamatokritzentrifuge 8 Minuten zentrifugiert. Danach lasen wir die Werte sofort an einem Mikrohämatokritometer ab.

Für die Farbstoffkonzentrationsbestimmung wurden die Blutproben des Patienten 2 x 30 Minuten bei 4000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert und anschlies-

send im Zeiss-Opton bei Wellenlänge 620 und 720 μ in Küvetten mit 1 cm $\emptyset$ gegen farbstofffreies Plasma abgelesen. Die korrigierten Extinktionswerte fanden wir auf der oben beschriebenen Eichkurve als Farbstoffkonzentrationen in $\%$.

Aus der Evans blue - Konzentration im Plasma lässt sich das Plasmavolumen wie folgt berechnen:

$$\frac{\text{gespritzte Menge Evans blue in } \%}{\text{abgelesene Farbstoffkonzentration im Plasma in } \%} = \frac{\text{Plasmavolumen in ccm}}{1}$$

Aus dem so gefundenen Plasmavolumen mit dem zugehörigen Hämatokrit ergibt sich das Blutvolumen nach folgender Formel:

$$\frac{PV \times 100}{100 - Ht} = BV \text{ in ccm}$$

PV = Plasmavolumen, BV = Blutvolumen, Ht = Hämatokrit.

Den Eiweissgehalt im Plasma bestimmten wir nach der Biuret- und nach der Kupfersulfatmethode.

Biuret-Reagenz (alkalisches Kupfersulfat) gibt mit Eiweiss eine violette Färbung. Zur quantitativen Bestimmung des Eiweiss versetzten wir 4,9 ccm physiologische Kochsalzlösung und 0,1 ccm Plasma mit 5 ccm Biuret-Reagenz. Nach 1/2 Stunde, wenn die Reaktion beendet ist, wird die entstandene Intensität der Färbung im Eppendorf-Photometer beim Filter 546 in Küvetten mit 1 cm $\emptyset$ gegen eine Lösung von 5 ccm physiologische Kochsalzlösung und 5 ccm Biuret-Reagenz, also ohne Plasma, abgelesen. Um möglichst genaue Werte zu erhalten, machten wir Doppelbestimmungen. Die Extinktionswerte wurden mit dem Faktor 38 multipliziert, um auf den Eiweissgehalt in $\%$ zu kommen.

Die Kupfersulfatmethode, bei der man die Eiweisskonzentration aus dem spezifischen Gewicht des Eiweisses mit Hilfe einer fortlaufenden Reihe von Kupfersulfatlösungen von bekanntem spezifischen Gewicht erhält, wurde von van SLYKE und Mitarbeitern entwickelt (25). Aus einer Stammlösung von Kupfersulfat wurden nach der von van SLYKE angegebenen Tabelle Verdünnungen mit Aqua dest. hergestellt, die sich jeweils um 0,001 g/ccm unterscheiden. Da sich das spezifische Gewicht des Eiweisses im menschlichen Blut etwa in dem Bereich von 1,025 bis 1,030 g/ccm befindet, genügte es, wenn unsere verschiedenen Kupfersulfatlösungen von einem spezifischen Gewicht von 1,024 bis 1,032 g/ccm reichten. Mit einer feinen Kanüle brachten wir Plasmotropfen in die verschiedenen Kupfersulfatlösungen. Aus dem Verhalten des Tropfens - nämlich, ob er in der Lösung stieg, fiel oder stehenblieb - schlossen wir auf das spezifische Gewicht des Eiweisses in diesem Plasma. An Hand des ebenfalls von van SLYKE dargestellten Nomogramms fanden wir nun den jeweiligen Eiweissgehalt in $\%$.

Der Ein- und Austritt von Flüssigkeit aus dem Gefäßsystem ins Interstitium wurde wie folgt berechnet:

1. aus dem Hämatokrit

$$Vi_{Ht} = 100 - (100 \times \frac{Ht_o}{Ht_t}) \times \frac{BV_o}{100}$$

Vi_{Ht} = Flüssigkeitsverschiebung, errechnet aus dem Hämatokrit

Ht_o = Mittelwert aller Ruhehämatokrite

Ht_t = Hämatokrit zum Zeitpunkt t des Versuches

BV_o = Ruheblutvolumen, errechnet aus dem Ruheplasmavolumen (wir nahmen den Mittelwert der Plasmavolumina von 10 und 20 Minuten nach der Evans blue - Injektion) und dem Ruhehämatokrit nach der Formel:

$$BV_o = \frac{PV_o \times 100}{100 - Ht_o}$$

2. aus dem Eiweiss

$$Vi_{EW} = \frac{PV_o \times EW_o}{EW_t} - PV_o$$

Vi_{EW} = Flüssigkeitsverschiebung, errechnet aus dem Eiweissgehalt nach der Biuret-Methode

PV_o = Mittelwert der Ruheplasmavolumina von 10 und 20 Minuten

EW_o = Mittelwert aus allen Ruhe-Eiweisswerten in g%

EW_t = Eiweissgehalt in g% zum Zeitpunkt t des Versuches.

3. Aus der Evans blue - Methode ermittelten wir die Flüssigkeitsverschiebungen wie folgt:

Die aus der gespritzten Menge Evans blue in μ und der Konzentration an Farbstoff im Plasma in μ errechneten Plasmavolumina zu den verschiedenen Zeitpunkten des Versuchs trugen wir in ein Koordinatensystem ein (Abb. 1, Kurve 4). Hierbei zeigt sich eine scheinbare Plasmavolumenzunahme während der Ruhe, welche spiegelbildlich verläuft mit einer Abnahme der Farbstoffkonzentration im Plasma (Abb. 1, Kurve 1). Diese scheinbare Plasmavolumenzunahme wird vorgetäuscht durch die physiologische Ausscheidung des Evans blue. Der Ausscheidungsrate des Evans blue entspricht die gestrichelte Linie in Kurve 1 und 4 der Abbildung 1, mit deren Hilfe wir nun die Plasmavolumenänderungen direkt ablesen konnten (z. B. bei 79 Min. = - 120 ml, Pfeil in Abb. 1, Kurve 4).

Hämatokrit-, Farbstoff- und Eiweissbestimmungen wurden an allen Blutpro-

ben des Patienten gemacht und die gemessenen Werte grafisch dargestellt, so dass wir das Verhalten von Hämatokrit, Evans blue - Konzentration und Eiweissgehalt im Blut im zeitlichen Ablauf der Untersuchung erkennen konnten.

ERGEBNISSE

In Abbildung 1 wurden die Versuchsergebnisse eines 69 jährigen Patienten mit Herzinsuffizienz bei arteriosklerotischer Herzmuskelschädigung grafisch dargestellt. In den oberen drei Kurven sind untereinander die Farbstoffkonzentrationen in g/ml Serum, der Hämatokrit und die Eiweisskonzentrationen in $\text{g}/\%$ zu den verschiedenen Zeiten der Untersuchung aufgetragen. Die beiden senkrechten Striche umgrenzen den Zeitraum der Belastung. Wegen des schlechten Zustandes des Patienten konnten wir ihn nur 3 Minuten eine sehr leichte Tretarbeit verrichten lassen. Dennoch zeigen alle drei Kurven einen deutlichen Anstieg während der Belastung, der bei Tretende seinen Höhepunkt hat. Nach der Arbeit erfolgt ein ganz allmählicher Abfall der Kurven zurück zum Ruhenniveau. In der obersten Kurve ist die schräg nach rechts unten verlaufende, gerade Verbindungslinie der 7 Ruhewerte Ausdruck für die normale Ausscheidungsrate des Evans blue. Verlängert man diese Linie, so erkennt man, dass erst ca. 30 Minuten nach Belastung die Evans blue - Konzentration zum Niveau der Ausscheidungsrate zurückkehrt.

In den drei unteren Kurven haben wir die aus den verschiedenen Methoden errechneten Plasmavolumenänderungen aufgetragen. Sie verlaufen etwa spiegelbildlich zu den oberen Kurven, da eine grössere Konzentration an Farbstoff und Eiweiss, sowie ein höherer Hämatokrit durch eine Plasmavolumenverminderung bedingt sind. Bei allen drei Kurven ist eine deutliche Plasmavolumenverminderung schon 1 Minute nach Belastung zu sehen. Am Ende der Belastung ist sie am grössten, nämlich 270 ml (bei der Hämatokrit-Methode). 10 Minuten nach Belastung beträgt die Plasmavolumenverminderung, errechnet aus dem Hämatokrit, noch etwa die Hälfte des grössten Plasmavolumenverlustes, und erst nach 25 Minuten ist das normale Plasmavolumen wieder erreicht. Die beiden anderen Kurven zeigen praktisch den gleichen Verlauf, wenn auch quantitativ geringe Unterschiede bestehen.

In Abbildung 2 haben wir die Plasmavolumenänderungen aller 10 herzinsuffizienten Patienten in ihrem zeitlichen Zusammenhang zur Belastung dargestellt. Auf der Abszisse ist die Zeit während und nach Belastung und auf der Ordinate die Plasmavolumenänderung in ml aufgetragen, wobei die Punkte unterhalb der Null-Linie (Ruheplasmavolumen) eine Plasmavolumenabnahme, oberhalb der Null-Linie eine Plasmavolumenzunahme anzeigen. Die Ergebnisse der drei verschiedenen Methoden, Evans blue, Hämatokrit und Eiweiss, sind zum Vergleich untereinander gezeichnet.

Alle drei Abbildungen lassen einen deutlichen Flüssigkeitsverlust während der Belastung erkennen, der bereits 1 Minute nach Tretbeginn messbar und am Ende der Arbeit am grössten ist. Nach Belastung nimmt das Plasmavolumen langsam wieder zu, hat aber, wie aus den eingezeichneten Mittelwertskurven ersichtlich ist, 25 Minuten nach Tretende den Normalwert noch nicht wieder erreicht.

Die Zusammenstellungen der Plasmavolumenänderungen nach den drei verschiedenen Methoden lassen quantitative Unterschiede erkennen. Der Flüssigkeitsverlust ist nach der Evans blue-Methode errechnet grösser als nach der Eiweiss-Methode (siehe dazu auch Tabelle 4). Eine Erklärung dafür haben wir noch nicht.

Bei der mittleren Darstellung der Plasmavolumenänderung, errechnet aus dem Hämatokrit, liegen die Punkte am besten zusammen, d.h., dass hier die Streuung am geringsten ist. Die eingezeichnete Kurve der Mittelwerte aller 10 Patienten zeigt einen allmählichen, kontinuierlichen Verlauf zurück zur Null-Linie. Auch stehen die Werte bei dieser Methode quantitativ zwischen denen der Evans blue- und der Eiweiss-Methode, so dass wir annehmen, dass die Hämatokrit-Methode die zutreffendsten Ergebnisse zeigt.

In den Tabellen 1, 2 und 3 haben wir die Plasmavolumenänderungen in ml am Ende und zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Belastung, errechnet aus den drei Methoden, zusammengestellt. Legen wir die Werte der Hämatokrit-Methode zugrunde, so ergibt sich am Ende der Belastung der grösste Flüssigkeitsverlust von 160 - 490 ml mit einem Mittel von 333 ml. 1 Minute nach Belastung hat das Plasmavolumen schon wieder etwas zugenommen. Der Verlust beträgt im Mittel noch 213 ml und nach 5 Minuten 140 ml.

In Tabelle 4 sind die Mittelwerte und ihre mittlere Streuung am Ende und nach Belastung eingetragen. Da nicht bei allen 14 Untersuchungen die Blutabnahmen zu genau denselben Zeiten möglich waren, mussten wir, um einen Durchschnitt errechnen zu können, die Werte von 2-4, 6-15 und 16-30 Minuten zusammenfassen. Bei allen drei Methoden sieht man, dass das Plasmavolumen nach Belastung nur ganz allmählich wieder zunimmt. So beträgt nach 10 Minuten die Plasmavolumenverminderung praktisch noch die Hälfte des Verlustes am Ende der Belastung. Noch während der 16. - 30. Minute ist ein Verlust von im Mittel 40 ml zu erkennen.

Dieser verlangsamte Wiedereinstrom von Flüssigkeit in das Gefässsystem wird besonders im Vergleich mit normalen Versuchspersonen deutlich. Hierzu haben wir in Tabelle 5 die Mittelwerte der Plasmavolumenänderungen von Herzgesunden und Herzinsuffizienten, sowie ihre mittlere Streuung, gegenübergestellt. (Die Werte der Herzgesunden sind der Arbeit von MATHE (21) entnommen). Legen wir bei unserer Betrachtung wieder die Werte aus der Hämatokrit-Methode zugrunde, so erkennt man deutlich, dass das Plasmavolumen bei den Herzinsuffizienten am Ende der Belastung viel stärker abgenommen hat als bei den Gesunden, nämlich 333 ml im Vergleich zu 152 ml. Bei den Gesunden hat das Plasmavolu-

men den Ruhewert schon 5 Minuten nach Belastung fast, und 10 Minuten danach ganz wieder erreicht oder sogar überschritten, während bei den Herzinsuffizienten die Normalisierung wesentlich langsamer vor sich geht. Nach 5 Minuten ist bei den Insuffizienten noch ein Verlust von 140 ml im Durchschnitt zu verzeichnen. Die aus der Evans blue- und Eiweiss-Methode erhaltenen Werte bestätigen diese Ergebnisse, wenn sie auch quantitativ etwas unterschiedlich sind. Die Farbstoffwerte liegen insgesamt etwas höher, die Eiweisswerte etwas niedriger, wie weiter oben schon erwähnt wurde.

Die mittlere Streuung ist bei den Herzinsuffizienten grösser als bei den Gesunden infolge der verschiedenen Grade der Herzinsuffizienz und der unterschiedlichen Belastungsdauer. Bei den Gesunden wurde konstant 10 Minuten belastet, während bei den Insuffizienten die Arbeit je nach Zustand des Patienten 3-10 Minuten betrug.

Die Berechnung der Signifikanz (Tabelle 5) ergibt mit Hilfe der Berechnung der mittleren Fehler der Mittelwerte bei der Evans blue- und bei der Hämatokrit-Methode für die Werte am Ende der Belastung und bei der Gruppe 6-15 Minuten nach Belastung eine Signifikanz S , die grösser als 3 ist. (Bei diesen Gruppen findet sich die grösste Zahl der Einzelwerte = n). Hieraus ist der Schluss zu ziehen, dass das Ausmass der Plasmavolumenverminderung am Ende der Belastung und die Rückkehr zum Ruhewolumen bei Herzgesunden und Herzinsuffizienten signifikant verschieden ist.

D I S K U S S I O N

Durch die vorliegenden Untersuchungen wurde eindeutig geklärt, dass das Plasmavolumen während Arbeit bei Herzinsuffizienten abnimmt und in der Erholungsphase nur langsam wieder zum Ausgangswert zurückkehrt. Die Abnahme ist signifikant grösser als bei Gesunden. Ebenso ist die Restitution des Plasmavolumens eindeutig bei der Herzinsuffizienz verzögert.

Für die Frage, welche Ursachen diesen Unterschieden zugrundeliegen, sind folgende Ergebnisse bemerkenswert: Es ist lange bekannt (26) und in den Untersuchungen von LANDIS und Mitarbeitern erneut bestätigt, dass eine Korrelation zwischen Venendruck und Filtration eiweissarmer Flüssigkeit ins Interstitium besteht. BROWN und Mitarbeiter haben an gesunden jungen Versuchspersonen zeigen können, dass mit systematischen, langdauernden Venendruckerhöhungen mit Hilfe des Valsalva-Versuchs eine Abnahme des Plasmavolumens verbunden war. GILBERT und LEWIS fanden bei Patienten mit Herzinsuffizienz unter Belastung sowohl einen Anstieg des Venendrucks als auch eine Plasmavolumenverminderung und nahmen zwischen beiden Grössen eine causale Beziehung an. Diese Untersuchungen wurden zwar mit einfacherer Methodik und nur an einem kleinen Personenkreis durchgeführt, sie konnten aber durch unsere Untersuchungen voll bestätigt werden.

Aus dem Gesagten kann der Schluss gezogen werden, dass die gefundenen Plasmavolumenverschiebungen durch Veränderungen des Venendrucks verursacht werden. Dies ergibt sich auch aus einer Gegenüberstellung unserer Befunde mit jenen, die von KÖNIG und ZÖLLNER bei Messungen des Belastungsvenendruckes erhoben worden sind. Dabei konnte nämlich festgestellt werden, dass der Venendruck unter Belastung bei Herzinsuffizienten viel stärker ansteigt als bei Gesunden und dass er auch langsamer zum Ruhewert zurückkehrt. Ausserdem konnte an Versuchen, bei denen zusätzlich zum Volumen der Venendruck registriert wurde (21), gezeigt werden, dass bei den Patienten mit starker Flüssigkeitsverschiebung ein erhöhter Halbminutenwert bestand. (Ein erhöhter Halbminutenwert bedeutet eine verzögerte Rückkehr des während der Belastung erhöhten Venendruckes zur Norm).

Das in Ruhe gemessene Plasma- und Blutvolumen ist bei Herzinsuffizienten in der Regel vermehrt. Zur Erklärung der Befunde, dass es unter Belastung zu einer Verminderung, im Endeffekt in Ruhe aber zu einer Erhöhung des Plasmavolumens kommt, könnten die neuesten Untersuchungen von DAVIS und Mitarbeitern über den Aldosteronmechanismus dienen. Diese Autoren haben im Tierversuch zu klären versucht, welche hämodynamischen Veränderungen der Vermehrung der Aldosteronsekretion, (wie sie parallel mit der Plasmavolumenvermehrung bei der Herzinsuffizienz gefunden wird,) zugrundeliegen. Sie konnten zeigen, dass die durch Venendruckerhöhung bedingte Verminderung des Blutvolumens eine Verstärkung der Aldosteroninkretion auslöst.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, dass beim Menschen unter Arbeitsbedingungen jene hämodynamischen Veränderungen nachzuweisen sind, die im Tierversuch zu vermehrter Aldosteroninkretion führen. Es ist also anzunehmen, dass sich über den Aldosteronmechanismus über eine akute Plasmavolumenverminderung schliesslich eine Plasmavolumenvermehrung entwickelt.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei 10 herzinsuffizienten Patienten verschiedener Schweregrade wurden in 14 Sitzungen die Plasmavolumenveränderungen während und nach leichter Muskelarbeit mit dem Fahrradergometer untersucht. Die hierzu verwandten Methoden, Bestimmung der Evans blue- und Eiweisskonzentration und des Hämatokrit, werden eingehend beschrieben.

Die Untersuchungen ergaben einen deutlichen Plasmavolumenverlust während der Muskelarbeit, der am Ende der Belastung am grössten ist und im Mittel 330 ml beträgt. Nach Ende der Belastung erfolgt nur ein ganz allmählicher Rückstrom eiweissarmer Flüssigkeit in das Gefässsystem, der besonders im Vergleich zu den Plasmavolumenveränderungen bei Gesunden als stark verzögert zu bezeichnen ist.

Die wahrscheinlichen Beziehungen zwischen diesen Plasmavolumenveränderungen und dem Belastungsvenendruck bei herzinsuffizienten Patienten wurden diskutiert.

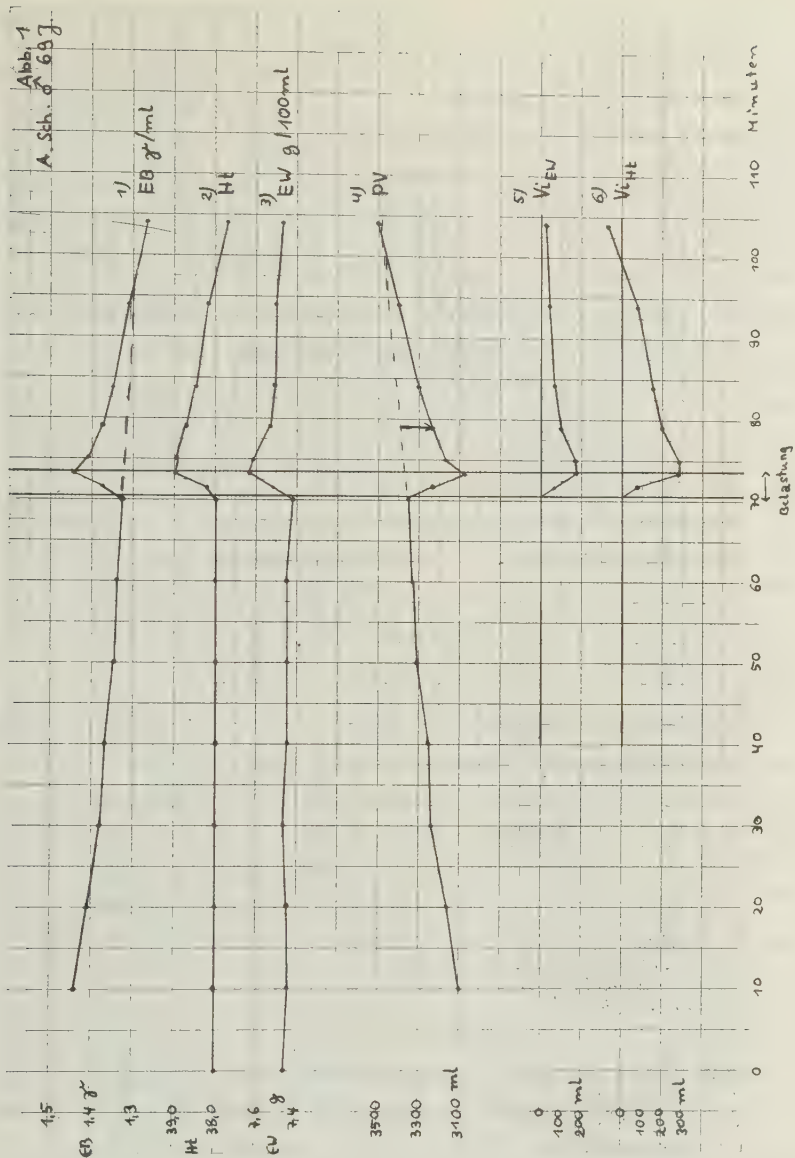


Abb. 1 : Darstellung der Versuchsergebnisse eines 69 jährigen Patienten mit Herzinsuffizienz bei arteriosklerotischer Herzmuskelschädigung vor, während und nach Belastung von 3 Minuten.

Kurve 1 : Evans blue - Konzentrationen in g/ml Plasma.

Kurve 2 : Hämatokrit.

Kurve 3 : Eiweißgehalt in g/100 ml Plasma.

Kurve 4 : Plasmavolumina in ml errechnet aus den Evans blue - Konzentrationen.

Kurve 5 : Plasmavolumenänderungen in ml errechnet nach der Eiweiß-Methode und

Kurve 6 aus dem Hämatokrit.

Plasma
in
ml

+200

+100

0

-100

-200

-300

-400

-500

-600

-700

-800

Evans blue - Methode

+100

0

-100

-200

-300

-400

-500

Hämatokrit

+100

0

-100

-200

-300

-400

Eiweiß-Methode

Belastung

Minuten

Abb. 2 : Plasmavolumenänderungen in ml von 10 herzinsuffizienten Patienten während und nach Belastung, ermittelt oben, nach der Evans blue - Methode, Mitte, aus dem Hämatokrit und unten, nach der Eiweiß-Methode.

Tabelle 1

ZUSAMMENSTELLUNG DER PLASMAVOLUMENÄNDERUNGEN IN ML AM ENDE UND NACH BELASTUNG,
errechnet aus der Evans blue - Methode.

Patient	Belastungs- dauer in Min.	Ende der Belastung	Minuten nach Belastung																
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	25	30	35	40	45
Shi. I	10	-420					-80					-100							-50
Shi. II	4	-510					-220					-240							
Schw.	11 1/2	-470				-460					-250								
Schu. I	10	-440		-440					-330				-300	-140					
Heu. I	5	-330					-260						-60	0					
Heu. II	5	-330					-400						-250						
Heu. III	5	-290					-410						-160						
Ba.	7 1/4		-360									-360	-310						
Schu. II	11 1/2	-160				-220						-190	-100	-160	-30				
Frö.	10	-750	-780				-700						-300	-310					
La.	10	-300			-360							-200	-120						
Gra.	7	-140	-140						-150				-70	+80	+150				
Rel.	3	-650	-470				-330					-190	-40	+170					
		-4790	-1750				-2400					-1240							
Mittelwert		-400	-437				-343					-177							

ZUSAMMENSTELLUNG DER PLASMAVOLUMENÄNDERUNGEN IN ML AM ENDE UND NACH BELASTUNG,
errechnet aus dem Hämatokrit.

Patient	Belastungs- dauer in Min.	Ende der Belastung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	25	30	35	40	45
Shi. I	10	-486					-54					0							
Shi. II	4	-311					-102						0						
Schw. I	11 1/2	-245			-20					+47									
Schw. II	11 1/2	-394			-360					-147			-147						
Schu. I	10	-359		-163					-108				-108		-16				
Heu. I	5	-266					-207						-79		0				
Heu. II	5	-374					-341						-260		-227				
Heu. III	5	-456					-71						+20						
Ba.	7 1/4		-315										-217		-163				
Schu. II	11 1/2	-492				-412							-232		-188		-152		-43
Frö.	10	-177	-44				0						+74		+221				
La.	10	-161			-70							0		+100					
Rel.	3	-280	-280				-200					-150		-70		+80			
		-4001	-639				-975						-421	-237					
Mittelwert		-333	-213				-140						-70	-47					

Tabelle 3

ZUSAMMENSTELLUNG DER PLASMAVOLUMENÄNDERUNGEN IN ML AM ENDE UND NACH BELASTUNG,
errechnet aus dem Eiweiss.

Patient	Belastungs- dauer in Min.	Ende der Belastung	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	25	30	35	40	45
Shi. I	10	-240					-80					0							-120
Shi. II	4	-140					-90							-30					
Heu. I	5	-50					+10					+100							
Schu. I	10	-60		-110					+30				+80		+120				
Schw. I	11 1/2	-340			-140					-80									
Schw. II	11 1/2	-110			-70					+40			-40						
Gra.	7		-120				-80			0						-110		-50	
La.	10	-60			-100						+80			+80					
Schu. II	11 1/2	-170				-170						-100		-110		-80		-30	
Ba.	7 1/4		-330									-340			-90				
Frö.	10	-50	-70				-20						+40		+60				
Rel.	3	-170	-160				-90					-60		-50		-30			
		-1190	-680				-350						+180						
Mittelwert		-119	-170				-60						+36						

Tabelle 4

ZUSAMMENSTELLUNG DER MITTELWERTE DER PLASMAVOLUMENÄNDERUNGEN IN ML UND IHRER MITTLEREN STREUUNG AM ENDE UND NACH BELASTUNG.

Methode	Ende der Belastung	Minuten nach Belastung				
		1	2-4	5	6-15	16-30
Evans blue	-400 + 173	-437 + 235	-370 + 94	-343 + 179	-208 + 91	-77 + 162
Hämatokrit	-333 + 103	-213 + 120	-205 + 155	-140 + 107	-100 + 107	-41 + 127
Eiweiss	-119 + 92	-170 + 97	-118 + 34	-60 + 39	-20 + 110	-24 + 78

GEGENÜBERSTELLUNG DER MITTELWERTE DER PLASMAVOLUMENÄNDERUNGEN UND IHRER MITTLEREN STREUUNG IN ML

AM ENDE UND NACH BELASTUNG VON HERZINSUFFIZIENTEN UND HERZGESUNDEN.

Methode	Gruppe	Minuten nach Belastung									
		Ende der Belastung		1		5		6-15		16-30	
		n	MW	n	MW	n	MW	n	MW	n	MW
Evans blue	Herz-insuff.	12	-400	4	-437	7	-343	14	-208	11	-77
	Herz-gesunde	9	-120	8	-95	4	-92	11	-24	8	+40
	$m_1 - m_2$		400 - 120		437 - 95		343 - 92		208 - 24		77 - (+40)
	$S = \sqrt{\frac{6^2 \sigma^2}{n_1 + n_2}}$		$S = \frac{173^2 - 79^2}{12 + 9} = 5,0$		$S = \frac{235^2 - 45^2}{4 + 8} = 2,8$		$S = \frac{179^2 - 25^2}{7 + 4} = 10$		$S = \frac{91^2 - 40^2}{14 + 11} = 6,9$		$S = \frac{16^2 - 64^2}{11 + 8} = 2,2$
Hämatokrit	Herz-insuff.	12	-333	3	-213	7	-140	13	-100	12	-41
	Herz-gesunde	17	-152	12	-106	8	-38	17	-2	13	+28
	$m_1 - m_2$		333 - 152		213 - 106		140 - 38		100 - 2		41 - (+28)
	$S = \sqrt{\frac{6^2 \sigma^2}{n_1 + n_2}}$		$S = \frac{103^2 - 60^2}{12 + 17} = 5,03$		$S = \frac{120^2 - 54^2}{3 + 12} = 1,506$		$S = \frac{107^2 - 48^2}{7 + 8} = 2,3$		$S = \frac{107^2 - 46^2}{13 + 17} = 3,1$		$S = \frac{127^2 - 45^2}{12 + 13} = 1,81$
Eiweiß	Herz-insuff.	10	-119	4	-170	6	-60	13	-20	10	-24
	Herz-gesunde	12	-65	11	-51	9	-15	12	+13	9	+24
	$m_1 - m_2$		119 - 65		170 - 51		60 - 15		20 - (+13)		24 - (+24)
	$S = \sqrt{\frac{6^2 \sigma^2}{n_1 + n_2}}$		$S = \frac{92^2 - 64^2}{10 + 12} = 2,4$		$S = \frac{97^2 - 54^2}{4 + 11} = 2,3$		$S = \frac{39^2 - 29^2}{6 + 9} = 2,5$		$S = \frac{110^2 - 26^2}{13 + 12} = 1,0$		$S = \frac{78^2 - 31^2}{10 + 9} = 1,8$

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) BARCROFT, J. u. STEPHENS, J. G., J. Physiol. 64, 1 (1927/28)
- 2) BROWN, E., HOPPER, J. SAMPSON, J. I., MUDRICK, CH., J. Clin. Invest. 37, 11, 1465-1475 (1958).
- 3) CASSELS, D.E., M.D., u. MORSE, M., J. Pediatr. 20, (1942).
- 4) COHENSTEIN, J., u. ZUNTZ, N., Arch. Physiol. 42, 303 (1888).
- 5) DAVIS, J.O., J. Nat. Med. Ass., N.Y. 49, 1, 42-50 (1957).
- 6) DAVIS, J.O., M.D., HYATT, R.E., M.D. u. HOWELL, D.S., M.D. Circulation Research 3, 3 (1955).
- 7) DAVIS, J.O., LINDSAY, A.E., u. SOUTHWORTH, J.L., Bull. Johns Hopkins Hosp. 90, 1, 64-89 (1952).
- 8) DAVIS, J.O., HOWELL, D.S., u. SOUTHWORTH, J.L. Circulation Research 1, 3 (1953).
- 9) DAVIS, J.O., GOODKIND, M.J., BECHET, M.M. u. BALL, W.C. jr., Amer. J. Physiol. 187, 1 (1956).
- 10) DAVIS, J.O., GOODKIND, M.J., BALL, W.C. jr., Circulation Research 5, 4 (1957).
- 11) DAVIS, J.O., BAHN, R.C., GOODKIND, M.J., u. BALL, W.C. jr., Amer. J. Physiol. 191, 2 (1957).
- 12) DILL, D.B., TALBOT, J.H., EDWARDS, H.T., J. Physiol. 69, 267 (1930).
- 13) EBERT, R.V., M.D. u. STEAD, E.A. jr., M.D., Amer. J. Med. Sc. 201, 655 (1941).
- 14) GILBERT, R.P., M.D., u. LEWIS, J.K., M.D., Circulation 2, 402 (1950).
- 15) HOLMGREN, A., Scand. J. Clin. & Lab. Invest. 8, 24, 1-94 (1956).
- 16) KALTREIDER, N.L., u. MENEELY, G.R., J. Clin. Invest. 19, 627 (1940).
- 17) KAUFMANN, W., u. MÜLLER, A., Zschr. Kreisf. forsch. 47, 719 (1958).
- 18) KÖNIG, E. u. ZÖLLNER, N., Verh. Dtsch. Ges. Kreisf. forsch. S. 245-249 (1956).
- 19) KÖNIG, E. u. ZÖLLNER, N., Dtsch. Arch. klin. Med. 204, S. 107-122 (1957).
- 20) KÖNIG, E., Dtsch. Med. Wschr. 83, 4, S. 140-144 (1958).

- 21) KÖNIG, E., Unveröffentlichte Untersuchungen.
- 21a) MATHE, J., Inaugural-Dissertation München 1962.
- 22) NYLIN, G., Amer. J. Physiol. 149, 180 (1947).
- 23) SCHADE, H. u. CLAUSEN, F., Zschr. klin. Med. 100, 363 (1924).
- 24) SCHADE, H., Erg. inn. Med. 32, 425 (1947).
- 25) VAN SLYKE, D.D., HILLER, A., PHILLIPS, R.A., HAMILTON, P.B.,
DOLE, V.P., ARCHIBALD, R.M., EDER, H.A., J. Biol. Chem. 183, 1
(1950).
- 26) STARLING, E.H., J. Physiol. 19, 312 (1896).
- 27) WOLLHEIM, E., Zschr. klin. Med. 116, 269 (1931).
- 28) YANKOPOULOS, N.A., DAVIS, J.O., KLIMAN, B. u. PETERSON, R.E.,
J. Clin. Invest. 38, 8, 1278-1289 (1959).
- 29) ZÖLLNER, N. u. KÖNIG, E., Zschr. Kreisf. forsch. 47, S. 31 (1958).

Herrn Professor Dr. W. SEITZ danke ich für die Möglichkeit, Untersuchungen an dem Patientengut der Medizinischen Poliklinik München ausführen zu dürfen.

Ich danke Herrn Professor Dr. N. ZÖLLNER für die Überlassung des Laborplatzes.

Herrn Dr. E. KÖNIG bin ich für die Aufstellung des Themas, sowie Anregungen, Ratschläge und Unterstützungen bei der Durchführung der Arbeit zu grossem Dank verpflichtet.

L E B E N S L A U F

Am 23. Januar 1938 wurde ich als Tochter des Kaufmanns Erich Sohst und seiner Ehefrau Liesbeth, geborene Bretsch, in Berlin geboren.

1943 wurden wir nach Lüchenthin in Pommern evakuiert und flüchteten von dort 1944 nach Wasbek in Holstein. Hier besuchte ich zwei Jahre die Volksschule. 1947 siedelten wir über nach Hamburg, wo ich bis zur 5. Klasse die Volksschule und danach die Helene-Lange-Oberschule bis zum Abitur 1957 besuchte.

Die vorklinischen Semester studierte ich in Hamburg und ging nach bestandnem Physikum im Sommer 1959 für die klinischen Semester nach München.

Im Winter 1962 bestand ich das medizinische Staatsexamen.

